

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir indapamíð eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Getuleysi

Í ljósi tiltækra gagna um getuleysi úr birtum vísindagreinum, aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins þar sem stundum var um að ræða nán tengsl í tíma, minnkunar aukaverkunar þegar notkun lyfsins var hætt (positive de-challenge) og aukningar aukaverkunar þegar notkun lyfsins var hafin á ný (positive re-challenge), telur PRAC að orsakasamhengi milli notkunar indapamíðs og aukaverkunarinnar getuleysi sé a.m.k. sennilegur möguleiki.

Blóðmagnesiúmlækkun

Í ljósi tiltækra gagna um blóðmagnesiúmlækkun úr birtum vísindagreinum, aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins þar sem stundum var um að ræða nán tengsl í tíma, minnkunar aukaverkunar þegar notkun lyfsins var hætt (positive de-challenge) og í ljósi þess að mögulegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að orsakasamhengi milli notkunar indapamíðs og aukaverkunarinnar blóðmagnesiúmlækkunar sé a.m.k. sennilegur möguleiki.

Blóðklóríðlækkun

Í ljósi tiltækra gagna um blóðklóríðlækkun úr birtum vísindagreinum, aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins þar sem stundum var um að ræða nán tengsl í tíma, minnkunar aukaverkunar þegar notkun lyfsins var hætt (positive de-challenge) og í ljósi þess að mögulegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að orsakasamhengi milli notkunar indapamíðs og aukaverkunarinnar blóðklóríðlækkunar sé a.m.k. sennilegur möguleiki.

Blóðkalíumlækkun

Í ljósi tiltækra gagna um blóðkalíumlækkun úr klínískum rannsóknum, birtum vísindagreinum og í ljósi þess að mögulegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að sýnt hafi verið fram á orsakasamhengi milli notkunar indapamíðs og aukaverkunarinnar blóðkalíumlækkunar.

Blóðnatríumlækkun

Í ljósi tiltækra gagna um blóðnatríumlækkun úr klínískum rannsóknum, birtum vísindagreinum og í ljósi þess að mögulegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að sýnt hafi verið fram á orsakasamhengi milli notkunar indapamíðs og aukaverkunarinnar blóðnatríumlækkunar.

PRAC ályktaði að breyta skuli upplýsingum um lyf sem innihalda indapamíð til samræmis við þetta.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir indapamíð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda indapamíð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda indapamíð og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafla 4.4

Bæta á við varnaðarorðum sem hér segir:

Kalíum í blóði:

Komi fram kalíumskortur þarf að leiðrétta hann. **Hugsanlegt er að kalíumskortur samhliða litlu magni magnesíums í sermi svari ekki meðferð fyrr en búið er að leiðrétta magnesíum í sermi.**

Magnesíum í blóði:

Sýnt hefur verið fram á að thíazíð og skyld þvagræsilyf, þ.m.t. indapamíð, auka útskilnað magnesíums í þvagi, sem getur leitt til magnesíumskorts (sjá kafla 4.5 og 4.8).

- Kafla 4.5

Breyta á upplýsingum um milliverkanir sem hér segir:

Digitalislyf:

Kalíumskortur **og/eða magnesíumskortur** eykur ~~á~~ líkur á digitaliseitrun.

Fylgjast þarf með blóðstyrk kalíums, **magnesíums** og hjartariti og leiðrétta skammta ef nauðsyn krefur.

- Kafla 4.8

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanir eru **kalíumskortur**, ofnæmisviðbrögð, einkum í húð, hjá einstaklingum sem hafa tilhneigingu til ofnæmis- eða astmaviðbragða, auk dröfnuörðuútbrot (maculopapular rashes).

Fyrir indapamíð 1,5 mg

Í klínískum rannsóknum sást blóðkalíumlækkun (kalíum í plasma <3,4 mmól/l) hjá 10% sjúklinga og gildi < 3,2 mmól/l sást hjá 4% sjúklinga eftir 4-6 vikna meðferð. Eftir 12 vikna meðferð var meðallækkun á þétti kalíums í blóði 0,23 mmól/l.

Fyrir indapamíð 2,5 mg

Í klínískum rannsóknum sást blóðkalíumlækkun (kalíum í plasma <3,4 mmól/l) hjá 25% sjúklinga og gildi < 3,2 mmól/l sást hjá 10% sjúklinga eftir 4-6 vikna meðferð. Eftir 12 vikna meðferð var meðallækkun á þétti kalíums í blóði 0,41 mmól/l.

Flestar aukaverkanir, klínískar eða mælanlegar, eru skammtaháðar.

Líffæraflokkurinn Efnaskipti og næring

Breyta á tíðni aukaverkunarinnar blóðkalíumlækkun í „Algengar“: Kalíumskortur með of litlu kalíum í blóði, einkum alvarlegt hjá tilteknum áhættuhópum **Blóðkalíumlækkun** (sjá kafla 4.4), tíðni ~~Tíðni~~ ekki þekkt **Algengar**

Breyta á tíðni aukaverkunarinnar blóðnatríumlækkun í „Sjaldgæfar“: Blóðnatríumlækkun (sjá kafla 4.4), tíðni ~~Tíðni~~ ekki þekkt **Sjaldgæfar**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við í líffæraflokknum Efnaskipti og næring og tíðniflokknum „Mjög sjaldgæfar“:

Líffæraflokkurinn Efnaskipti og næring

- **Blóðklóríðlækkun, tíðni Mjög sjaldgæfar**
- **Blóðmagnesíumlækkun, tíðni Mjög sjaldgæfar**

Bæta á eftirtalinni aukaverkun við í líffæraflokknum Æxlunarfæri og brjóst og tíðniflokknum „Sjaldgæfar“:

Líffæraflokkurinn Æxlunarfæri og brjóst

- **Getuleysi**, tíðni **Sjaldgæfar**

Lýsing valinna aukaverkana

Í II. og III. stigs rannsóknnum með samanburði á indapamíð 1,5 mg og 2,5 mg sýndi greining á kalíum í plasma skammtaháð áhrif indapamíðs:

- **Indapamíð 1,5 mg: Kalíum í plasma <3,4 mmól/l sást hjá 10% sjúklinga og gildi <3,2 mmól/l sáust hjá 4% sjúklinga eftir 4-6 vikna meðferð. Eftir 12 vikna meðferð var meðallækkun á þéttni kalíums í plasma 0,23 mmól/l.**
- **Indapamíð 2,5 mg: Kalíum í plasma <3,4 mmól/l sást hjá 25% sjúklinga og gildi <3,2 mmól/l sáust hjá 10% sjúklinga eftir 4-6 vikna meðferð. Eftir 12 vikna meðferð var meðallækkun á þéttni kalíums í plasma 0,41 mmól/l.**

Fylgiseðill

Kaflí 4:

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- **Lítið magn kalíums í blóði**

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- **Lítið magn natríums í blóði sem getur leitt til ofþornunar og lágs blóðþrýstings**
- **Getuleysi (vangeta til að ná eða viðhalda stinningu).**

Mjög sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum):

- **Lítið magn klóríðs í blóði**
- **Lítið magn magnesíums í blóði**

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- ~~lækkað kalíummagn í blóði;~~
- ~~lækkað natríummagn í blóði sem gæti valdið ofþornun og lækkuðum blóðþrýstingi.~~

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í júlí
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	06/09/2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	04/11/2021